Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. *Rietschel*

Über Behandlung der Diphtherie mit C-Vitamin und Nebennierenrindenhormon

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz Körner

aus

Bigge/Sauerland

Würzburg
Buchdruckerei Georg Graßer, vorm. Franz Staudenraus
1940

Berichterstatter:
Professor Dr. Rietschel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern!

Über Behandlung der Diphtherie mit C-Vitamin und Nebennierenrindenhormon.

Die Lehre über Hormone und Vitamine und ihre Anwendung bei vielen Krankheiten zur Unterstützung der Therapie hat in den letzten Jahren einen gewaltigen Aufschwung genommen. Schon sind viele „Wirkstoffe" ihrer Funktion und chemischen Struktur nach bekannt; und doch steht der Forscher und Kliniker noch vor vielen Rätseln, deren Lösung vielleicht einmal unserer Anschauung vom Krankheitsgeschehen und unserer Therapie gänzlich neue Wege weisen wird.

Unter den vielen Drüsen des endokrinen Systems hat sich das Interesse der experimentellen Forschung und klinischen Beobachtung in den letzten Jahren auch besonders der Nebenniere zugewandt. Das Problem der Nebennierenleistung geht weit über das Interesse der relativ seltenen Addison'schen Krankheit hinaus. Die Nebenniere ist ein lebenswichtiges Organ, dessen Schädigung bezw. Ausfall die schwersten Störungen und sogar den Tod des Gesamtorganismus zur Folge hat. Daß an den Nebennieren im Gefolge von Infektionskrankheiten mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen auftreten, ist schon lange bekannt. *(Beitzke, Moltschanoff, Dietrich, Siegmund).* Pathologisch-anatomisch stellte man Hyperämie und Oedem, makroskopisch durch den feuchten Glanz der Schnittfläche erkennbar, schwere Blutungen, Infarzierungen, degenerative Veränderungen, wie wabige Degeneration, Zellzerfall, Nekrosen, in Rinde und Mark fest. Der Pathologe *A. Dietrich* wies vor allem auf die morphologisch faßbaren eingreifenden Veränderungen der Nebennierenrinde hin, die besonders in einer Aenderung des Lipoidgehaltes („Aufsplitterung der Lipoide", Lipoidschwund) der einzelnen Zellen, die durch weniger stark buttergelber Farbe der Kortikalis auffällt, in Erscheinung tritt. *Moltschanoff* fand in „Frühfällen oder solchen mit nur schwacher Infektion" zunächst eine Vermehrung des Lipoids, was er als Zeichen einer gesteigerten Zelltätigkeit auffaßt. Später und in schweren Fällen ist der Lipoidgehalt jedoch vermindert, und schließlich kann sich Nekrose anschließen. Gerade die Aenderung des Lipoidgehaltes konnte ich neben einer häufigen Aufquellung der Nebennierenrinde aus Sektionsberichten über an maligner Diphtherie Verstorbene feststellen.

Klinisch führen diese ausgedehnten Schädigungen zum Bilde der Addison'schen Krankheit, oder besser allgemein gesagt zum Erscheinungsbild der Nebenniereninsuffizienz, deren auffälligstes und hervorstechendstes Symptom die Adynamie, eine allgemeine Kraftlosigkeit und Muskelschwäche, ist. Dazu können treten, Blutdruckabfall, Durchfälle, Blässe, Abmagerung, Untertemperaturen und evtl. Pigmentstörungen, die zum Bild der „Bronzekrankheit" führen. Während man lange Zeit diese Erscheinungen mit dem Ausfall des chromaffinen Systems, also des Nebennierenmarks, zu erklären suchte, und die schweren Symptome mit Adrenalin oder verwandten Körpern zu bekämpfen, zu bessern oder sogar zu beseitigen hoffte, lehrte die Hormonforschung der letzten Jahre, daß nicht so sehr das Adrenalin, sondern der „Botenstoff" der Nebennierenrinde lebenserhaltend wirkt. So konnte *Biedl* nachweisen, daß nebennierenlose Tiere allein durch Nebennierenrinde am Leben erhalten werden konnten. Zahlreiche Experimente schlossen sich an, um das Wesen der Funktion der Rinde zu erfassen. Zwar hat man bis heute noch nicht die Kardinalfunktion erforschen können; doch hat uns die Auffindung und Darstellung des Rindenhormons durch amerikanische Forscher *Hartmann, Swingle, Pfiffner, Rogoff, Steward* u. a.) die Möglichkeit gegeben, einmal Addisonkranke mit adrenalinfreien Nebennierenrindenextrakten am Leben zu erhalten und ferner in weiteren Experimenten tiefer in die Funktion des Rindenhormons, das vor wenigen Jahren von *Kendall* in kristallisierter Form erhalten werden konnte und Corticosteron genannt wurde, einzudringen. Auf Grund seiner zahlreichen Forschungen kommt *Thaddea* zu der Folgerung, daß die Nebennierenrinde für die Regulierung der Körpertemperatur und des gesamten Wärmehaushaltes unentbehrlich ist, da bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz gleichzeitige Rindenhormonzufuhr den Temperaturabfall weitgehend zu verhindern vermag. Ein weiteres Ausfallssymptom scheint nach seinen Untersuchungen die Bluteindickung zu sein als Zeichen für Störungen im Wasserhaushalt. Atem- und Kreislaufstörungen bei nebennierenlosen Tieren konnten durch Zufuhr von Nebennierenrindenextrakten behoben werden. Vor allem scheint die Wirkung der Nebennierenrinde eine Stoffwechselwirkung zu sein. Ihr Ausfall hat starke Stoffwechselstörungen zur Folge: Verminderung des Gesamtstoffwechsels, Abnahme des Zuckergehaltes im peripheren Blut sowie ausgesprochenen Schwund der Glykogendepots in Leber und quergestreifter Muskulatur, Kreatienurie als Ausdruck des pathologisch gesteigerten Muskelglykogenzerfalls, Erhöhung des Rest-N und des Harnstoffs im Blut, Störungen im Ionenhaushalt, Erniedrigung der Alkalireserve, beträchtliche Störungen im Intermediärstoffwechsel, Veränderungen im Chloesterinstoffwechsel u. a. (*Thaddea* und *Faß-*

hauer). Fast alle diese Störungen konnten durch Zufuhr von Rindenhormon beseitigt werden. *Thaddea* steht auf dem Standpunkt, daß die Theorie von der Entgiftungsfunktion der Nebennierenrinde zu allgemein gehalten und mit Recht zu Gunsten der Theorie der Hormonbildung verlassen ist.

Und doch wäre es übertrieben, alle diese Störungen, wie wir sie häufig bei Infektionskrankheiten, besonders auch bei schwerer Diphtherie erleben können, einzig und allein dem Ausfall der Nebennierenrinde zuzuschreiben. Wir wissen nur, daß neben anderen auffälligen Schädigungen die Toxine häufig sichtbare Veränderungen an der Nebennierenrinde machen; wie weit sie jedoch feinere, uns noch nicht sichtbare Veränderungen an anderen Organen, besonders den Drüsen des endokrinen Systems — einzelne Forscher berichten ja bereits über Hypophysenveränderungen bei Diphtherie und Besserung einzelner ihrer schweren Symptome durch Hirnanhangspräparate *(Willebrand, Creutzfeld, Koch, Abramow u. a.)* —, wo schon die kleinsten Schädigungen zu Störungen des Hormongleichgewichts und damit zu Störungen des Gesamtorganismus führen können, bedingen, ist uns noch viel zu wenig bekannt und stellt die Forscher noch vor viele und schwere Aufgaben. Aus vielen Versuchen geht jedenfalls hervor, daß die Nebennierenrinde gegen alle Arten von Toxinen sehr empfindlich ist, und ihre im Verhältnis zu anderen Drüsen überaus starke und frühzeitige Schädigung beweist, daß sie besonders leicht angegriffen wird. Dies scheint umso schwerwiegender zu sein, als sich herausgestellt hat, daß nebenniereninsuffiziente Menschen, z. B. Addisonkranke oder nebennierenlose Tiere, gegen Infektionen besonders wenig Widerstandskraft zeigen. *(v. Bokay, Thaddea).* Aus zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungeen geht hervor, daß wiederum die Nebennierenrinde der Träger und Mehrer der Abwehrkraft ist.

Eine besondere Rolle spielt dabei wahrscheinlich das Vitamin-C, denn die Nebennierenrinde ist das an C-Vitaminreichste Organ des Menschen. Aus der Nebenniere wurde dieses Vitamin ja auch zuerst im Jahre 1927/1928 als Ascorbinsäure von dem ungarischen Forscher *Szent-Györgyi* isoliert. Seitdem 1934 seine synthetische Herstellung gelungen ist, sind sehr viele Arbeiten über seine Wirksamkeit im Gesamtorganismus geschrieben worden. Uns interessiert hier vor allem sein Verhalten bei Infektionskrankheiten und im besonderen bei der Diphtherie.

Wie *Jungeblut* und *Zwemer* und außer ihnen *Thaddea* und *Hoffmeister* feststellen konnten, verursachen akute fieberhafte Infekte eine beträchtliche Erhöhung des inneren C-Vitaminverbrauchs und steigern somit den Vitaminbedarf. Dem entspricht, daß im

Gegensatz zum Gesunden bei toxischer Diphtherie kein Vitamin-C im Harn nachgewiesen werden kann. *(Bamberger* und *Wendt).* — Der Nachweis beruht auf der reduzierenden Wirkung der Ascorbinsäure. — Andererseits beobachtete man schon länger einen günstigen Einfluß auf viele Infektionskrankheiten allein durch Vitamin-C-Zufuhr. Darauf beruht auch die Wirksamkeit von Zitronensaft und anderen Fruchtsäften, wie man sie heute gern bei Infektionskrankheiten gibt. So haben *Gander* und *Niederberger* allein mit Vitamin-C die Pneumonie wirkungsvoll behandelt. Worin letzten Endes seine Wirkung besteht, ist noch nicht klar. *Grooten* und *Bezssonoff* glauben, daß durch große Vitamin-C-Gaben bestimmte Reaktionen im Organismus angeregt werden, die seine Resistenz gegenüber Infektionen vermehren. *Seyderhelm* und *Grebe* beobachteten bei per oraler und parenteraler Zufuhr von 10—140 mg Ascorbinsäure nach 5 Stunden eine Steigerung der Retikulozyten des Blutes auf das 2—3 fache des Ausgangswertes. Allerdings nehmen sie an, daß es sich dabei mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um eine echte Mehrbildung von roten Blutkörperchen im Knochenmark handelt, sondern um eine Ausschüttung startbereiter jugendlicher Zellen.

Eine Herabsetzung der Resistenz des Organismus und damit eine erhöhte Mortalität, wie man sie zuweilen gerade bei der Diphtherie in den gemüse- und damit vitaminarmen Frühjahrsmonaten findet, soll nach Ansicht zahlreicher Kliniker durch den C-Vitaminmangel mitbedingt sein. Wie es jedoch zu einem erhöhten Verbrauch von C-Vitamin im Organismus selbst infolge von Infektionskrankheiten kommt, ist noch unbekannt. *Widenbauer* und *Saretz* sind der Ansicht, daß es zu einer ungiftigen Komplexbildung zwischen Toxin und Ascorbinsäure kommt und erklären auf diese Weise auch die in vitro nachgewiesene „Entgiftung" des Diphtherietoxins durch Vitamin-C *(Harde* und *Philippe),* während *Cardoso* annimmt, daß das Vitamin-C durch das Diphtherietoxin direkt zerstört wird.

Diese allgemeine C-Hypovitaminose führt nun bei Infekten zu einer auffälligen Verarmung der Nebennieren an Vitamin-C. *v. Gagyi* spricht von einer toxischen C-Avitaminose. Das Hormon der Nebennierenrinde aber entfaltet seine volle Wirksamkeit anscheinend nur in ascorbinsaurer Verbindung. Der Swingle-Pfeiffner'sche Nebennierenrindenextrakt, bei dessen Herstellung das Vitamin-C zerstört wird, führt im Tierversuch für sich zu keiner Steigerung der Resistenz gegenüber Diphtherieintoxikation. Also ist die Nebennierenrinde nicht nur Speicherungsort für das Vitamin-C, sondern es scheinen auch funktionelle Beziehungen zwischen Ascorbinsäure und Nebennierenrinde zu bestehen. *(Demole*

und *Ippen*). Erst die Anwesenheit von Ascorbinsäure scheint das Nebennierenrindenhormon zu seiner vollen Wirksamkeit zu bringen. Und doch ist die Ascorbinsäure nicht nur „Aktivator" des Rindenhormons, sondern sie greift, wie schon gezeigt, aktiv in den Abwehrkampf des Organismus ein. So verhindert sie das Auftreten von Blutungen, wie wir sie bei vielen Infektionskrankheiten und gerade beim Bild der typischen C-Avitaminose, dem Skorbut, kennen. Diese Blutungsbereitschaft soll nach *Stepp, Kühnau* und *Schroeder* auf der Unfähigkeit der Endothelzellen beruhen, die notwendigen interzellulären Kittsubstanzen zu produzieren. Andere Beobachtungen sprechen von der Steigerung der Aktivität verschiedener körpereigener Stoffe, wie z. B. des Adrenalins und Cholins. *Kreitmair* konnte die Aktivierung des Adrenalins durch die Ascorbinsäure experimentell am Blutdruck und am Kaninchenuterus zeigen. Nach *Chaddea* und *Lotze* äussert sich die günstige Wirkung erhöhter Vitamin-C-Zufuhr im Infekt in der Einwirkung auf verschiedene Fermentprozesse, welche die Abwehrkraft des Organismus zu Mehrleistungen anregen. Ferner beobachtete man günstige Einwirkungen des C-Vitamins bei Störungen im Pigmentstoffwechsel und eine Verstärkung der Wirkung des Rindenhormons durch Zusatz von Vitamin-C bei der Addison'schen Krankheit. Gerade die letzten Beobachtungen deuten auf die schon erwähnten Beziehungen zwischen Vitamin-C und der Nebenniere, speziell der Nebennierenrinde hin.

Das Erscheinungsbild der Nebenniereninsuffizienz und C-Hypovitaminose ist häufig gerade bei der toxischen Form der Diphtherie ausgeprägt: Adynamie, Untertemperaturen, Blässe, niedriger Blutdruck, Blutungsbereitschaft und anderes. Man versuchte der Kreislaufschwäche zunächst mit Adrenalin und seinen Verwandten zu begegnen. *(Pospischill, F. Meyer, Eckert, Zikowsky u. a.);* aber ohne oder nur mit geringem Erfolg. Viele Kliniker stehen auf dem Standpunkt, daß gerade das Adrenalin kontraindiziert sei, da es infolge plötzlicher Blutdrucksteigerung — seine Anwendung erfordert deswegen peinlichste Dosierung und soll nie intravenös geschehen, — allzu große Anforderungen an das fast immer toxisch geschädigte Herz stelle und dadurch den Kreislauf gefährde. *(Bernhardt).* Zudem wird durch Adrenalininjektionen, wie *Euler* beobachten konnte, der im Infekt schon ohnedies herabgesetzte C-Vitamingehalt der Nebennieren weiter vermindert. Die alleinige Serumtherapie sah sich ebenfalls diesen Zuständen gegenüber machtlos, da das Serum mehr prophylaktisch wirkend nur das von den Bakterien ausgeschwemmte Toxin vor seiner Verankerung im Gewebe zu binden und unschädlich zu machen vermag, während es der zerstörenden Wirkung des einmal im Gewebe ver-

ankerten Toxins keinen Einhalt mehr zu gebieten imstande ist. Gegen die Bakterien selbst richtet es sich nie.

Versuche, die mit Vitamin-C und Nebennierenrindenextrakt durchgeführt wurden zur Besserung der Prognose der malignen Diphtherie schienen in vitro und im Tierversuch endlich eine bessere Therapiemöglichkeit im Kampfe gegen die schweren Formen der Diphtherie zu versprechen. Wenn man die medizinische Literatur der Jahre 1934 bis 1936 verfolgt, erkennt man, wie groß die Erwartungen waren, die man auf die neue Kombinationsbehandlung mit C-Vitamin und Nebennierenrindenextrakten setzte. 1936 veröffentlicht *J. v. Gagyi*, Ungarn, eine Arbeit „Ueber die bacterizide und antitoxische Wirkung des Vitamins-C". Darin heißt es über das Verhalten des Corynebacterium diphtheriae: „Es scheint zwischen der Vitamin-C-Empfindlichkeit einerseits und dem Krankheitstag bezw. der Krankheitsschwere andererseits schon ein ausgesprochener Zusammenhang zu bestehen. Je schwerer das Krankheitsbild, je geringer die Heilungstendenz, umso gesteigerter die Empfindlichkeit der ausgezüchteten Bazillen. In letalen Fällen wies der Erreger sogar am 8. bis 10. Krankheitstage noch eine hochgradige C-Vitaminempfindlichkeit auf. Es kann als wohlbegründet vorausgesetzt werden, daß die Vitamin-C-Schädigung mit der erhöhten Virulenz der Bakterien in Zusammenhang steht. Andererseits geht das Vitamin-C während seiner entgiftenden und tötenden Tätigkeit auch selber zugrunde. Das Absterben der Bakterien wird wahrscheinlich durch die gewaltige reduzierende Wirkung des Vitamins — C verursacht —". Aus diesen Versuchen geht bereits hervor, daß das Vitamin-C wenigstens im Experiment die Bakterien selbst angreift und so entgiftend wirkt. Auch *Jungeblut* und *Zwemer* u. a. nehmen eine entgiftende Wirkung des C-Vitamins an. Bemühungen, nur mit C-Vitamin den schweren Zustand toxischer Diphtherie zu bessern, blieben ohne Erfolg. Ebenso erfolglos waren die Versuche von *Bamberger* und *Wendt* an der Hamburger Kinderklinik, die von der Tatsache ausgingen, daß bei der Obduktion von an Diphtherie Gestorbenen häufig Veränderungen der Nebennieren gefunden wurden und das Diphtherietoxin ähnliche Erscheinungen macht, wie akuter Nebennierenrindenausfall, die schwere Diphtherie mit Nebennierenrindenextrakten allein therapeutisch zu beeinflussen. Nach ihren Beobachtungen erfolgte aber, wie schon erwähnt, nach hohen C-Vitamingaben im Gegensatz zum Gesunden keine erhöhte C-Vitamin-Ausscheidung durch die Nieren. Das veranlasste sie, die diphtheritische Kreislaufschwäche mit Nebennierenrindenhormon (Cortidyn) und C-Vitamin (Redoxon) kombiniert zu behandeln. Mit dieser Therapie konnten sie, wie sie im Juni 1934 mitteilen, gewisse Erfolge erreichen: von 8 an schwerer Diphtherie

erkrankten Patienten blieben 5 am Leben, 3 starben; jedoch wurde der Tod um 4-5 Tage hinausgezögert und trat unter wesentlich leichteren Bedingungen ein als sonst; „unter zunehmender Ermattung und ohne besondere Erregung trat der Tod mitten im Schlaf ein". Nach jeder Injektion glaubten sie außerdem eine deutliche Besserung des Pulses und des Allgemeinbefindens wenigstens für Stunden beobachten zu können. — Im Tierversuch konnten *Herbrandt* und (*Hans Otto*) feststellen, daß mit Diphtherietoxin vergiftete Meerschweinchen mit ascorbinsäurehaltigem Pancortex, einem Auszug der Nebennierenrinde, am Leben erhalten werden konnten. Sie bemerkten ferner, daß mit sehr hohen Dosen Ascorbinsäure eine Abblassung der hämorrhagischen Nebennieren erreicht werden konnte. *Herbrandt* kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß bei der Diphtherie neben der üblichen Serumtherapie die sofortige Zufuhr von ascorbinsäurehaltigem Pancortex „Henning" erfolgversprechend zu sein scheint, da diese Kombinationsbehandlung die bekanntlich rasch einsetzende Verankerung des Diphtherietoxins im Herzmuskel und Nervengewebe zu verhindern imstande sei. Nach *Thaddea* werden durch die gleiche Behandlung die typischen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels (Kreatinurie, Schwund der Glykogendepots, Verminderung der Muskelmilchsäure), behoben und die Widerstandsfähigkeit gegen experimentelle Diphtherievergiftung gesteigert. Dabei soll das reticulo-endotheliale System aktiviert werden, da die Kombinationstherapie wirkungslos verläuft nach Schädigung dieses Systems durch Kollargol (Thaddea). Schließlich konnten noch *Aline Aicham* und Harald *Bock* nachweisen, daß experimentelle Konjunktivaldiphtherie durch die Kombinationsbehandlung abgeschwächt wird, nicht jedoch durch getrennte Gaben von C-Vitamin oder Rindenhormon.

Im Mai 1934 gelang es *Bernhardt*, ein Kind, das an maligner Diphtherie erkrankt, schwerste Kreislaufstörungen zeigte und „mehrfach verloren schien", trotz schwerer anderer Komplikationen wie Nephrose, Erbrechen, Lähmung des Gaumensegels, der Augenmuskeln, der Blase und des Mastdarms, Halsdrüsenvereiterung, Sepsis, Lungenabszeß usw. mit intravenösen und intramuskulären Injektionen von Nebennierenrindenextrakt (Pancortex) und Ascorbinsäure (Cebion) am Leben zu erhalten. „Das Elektrocardiogramm zeigte auf der Höhe der Kreislaufstörung eine Frequenz von 120, PQ = 0,17, sehr niedrige Ausschläge für QRS in allen Ableitungen, Verbreiterung von QRS auf 0,11, Aufsplitterung und Knotung, sehr flaches T, in Ableitung I vorwiegend negativ. Es kam zu völliger Heilung. Besonders wichtig erschien der Umstand, daß bei dem Zustand schwerster Kreislaufstörung, als Campher, Coramin, Cardiazol keine sichere Ein-

wirkung mehr zeigten, die intravenöse Gabe von 10 ccm Pancortex und 2 ccm Cebion und 20 ccm 10% igem Traubenzucker eindeutige Besserung herbeiführten. Diese Besserung hielt zunächst etwa 10 Stunden an und ließ sich durch spätere Gaben immer wieder erreichen und verlängern".

Auch Hans *Messer* kann 1936 über günstige Erfahrungen mit C-Vitamin-Rindenhormonbehandlung berichten. Es handelte sich um verschleppte Fälle, Einliefurng am 3. bis 5. Tage. Bei toxischen Fällen gab er zweimal 5 ccm Pancortex am Tag und beobachtete eine auffallende subjektive Besserung der Kinder: „Sie wurden ruhiger, verloren den angstvoll suchenden Blick, verlangten zu essen. Die Beläge stießen sich schneller ab als bei der alleinigen Serumtherapie. Als Ausdruck der Erhöhung des darniederliegenden Gefäßtonus kam es regelmäßig kurz nach der Injektion zu einer Steigerung des Blutdrucks um 10—20 mm Hg". Neun toxische Diphtherien behandelte *Messer* zusätzlich mit Pancortex. Sieben Kinder kamen zur völligen Genesung, bei zweien war die Behandlung erfolglos. Die Sektion ergab im Gegensatz zu Diphtheriefällen ohne Nebennierenrindenbehandlung vollkommen normale Nebennieren.

So sehr sich auch in den ersten Veröffentlichungen *Thaddea, Messer, Bernhardt, Bamberger* und *Wendt u. a.* für die Kombinationstherapie mit C-Vitamin und Nebennierenrindenhormon aussprachen, fehlte es doch nicht an Forschern, die experimentell oder klinisch nicht die gleichen günstigen Beobachtungen machen konnten. Während mehrere Autoren am Kaninchen und Meerschweinchen zeigen konnten, daß genügend große Mengen von Ascorbinsäure und Nebennierenrindenhormon vor der sicher letalen Dosis Diphtherietoxin schützen, — vorausgesetzt, daß sie unmittelbar nach der Verabreichung von Diphtheriegift gegeben werden, — gelang es im Gegensatz zu diesen Angaben *Hoffmann, Wülfling* und *Berger* nicht, den experimentellen Beweis einer Beeinflussung der Diphtherieintoxikation nach subkutaner Verabreichung von Ascorbinsäure und Nebennierenrindenhormon zu erbringen. Aber auch die klinischen Beobachtungen blieben nicht einheitlich. Hatten mehrere Kliniker einen günstigen Einfluß vor allem auf das Auftreten einer toxischen Herzmuskelschädigung durch die neue Kombinationstherapie beschreiben können, so haben sich doch von Jahr zu Jahr die Stimmen gemehrt, die eine günstige Beeinflussung der toxischen Diphtherie durch die neue Behandlungsart ablehnen. 1937 teilt *Werner,* Freiburg i. Br. mit, daß bei einer vergleichenden Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse bei 17 Kindern mit maligner Diphtherie bei üblicher Behandlung und 13 bei gleichzeitiger Verabreichung von Nebennierenrinden-

extrakt keine besseren Ergebnisse erzielt wurden. Während *Dieckhoff* im Experiment gewisse Erfolge sah, aber nur, wenn beide Präparate sofort nach der Intoxikation in genügend hohen Dosen injiziert wurden — erfolgte die Injektion nur 8 Stunden nach der Diphtherievergiftung, blieb kaum eines der Versuchstiere am Leben —, so sah er im klinischen Verlauf der schweren Diphtherie mit der Vitamin-Hormonbehandlung keine besonderen Erfolge. Bei insgesamt 93 Patienten mit schwerer Diphtherie wurde außer Serum noch reichlich Vitamin-C und Nebennierenrindenhormon verabreicht, und die Wirkung mit zusatzfreibehandelten Kranken verglichen. Während die hämorrhagische Diathese weitgehend verhütet werden konnte, wie auch schon andere Kliniker berichten konnten, wurden andere Wirkungen, insbesondere solche auf die Herzmuskelschädigung und den Kreislauf nicht beobachtet. Auch Hans *Otto*, von dessen Ergebnissen im Tierversuch ich bereits berichtete, gibt zu, daß er ausser der erfolgreichen Behandlung der hämorrhagischen Diathese als Ausdruck einer toxischen Kapillarschädigung bei 46 schweren Diphtherien, die er nach der neuen Kombinationstherapie behandelt habe, keine wesentlichen Einwirkungen auf das Gesamtkrankheitsbild erzielen konnte. Die Ergebnisse der Vitro- und Tierversuche sprächen zwar für Wirksamkeit, von diesen Ergebnissen wichen jedoch die Beobachtungen am Krankenbett wesentlich ab.

In den Jahren 1936 und 1937 wurde auch in der Würzburger Kinderklinik die neue Kombinationstherapie neben der Seruminjektion angewandt. Im Gegensatz zu den erwähnten Berichten wurden nicht nur die schweren, sondern auch die mittelschweren und leichten Krankheitsfälle mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin-C behandelt. Als Präparate wurden gegeben Iliren, Cortex oder Cortidyn einerseits und Cebion Merck, Cantan der J. G. Farbenindustrie oder Redoxon Hoffmann-La Roche andererseits, und zwar in den ersten Krankheitstagen per injectionem und später in Form von Tabletten bezw. Pillen per os. Nach den Angaben *Bernhardts u. a.*, daß häufigere Gaben mittlerer Dosis besser zu wirken scheinen als einmalige große, wurden zumeist in den ersten Tagen täglich 2—3 ccm Nebennierenrindenhormon und 2—3 ccm C-Vitamin injiziert, und nach einigen Tagen die Behandlung per oral in etwa gleicher Dosis fortgesetzt. Ehe ich näher auf die Beobachtungen bei den verschiedenen Fällen eingehe, sei es mir gestattet, kurz die Erscheinungsformen der drei Schweregrade bei maligner Diphtherie aufzuzeigen.

Nach *Böttner u. a.* wird die Schwere der Diphtherieerkrankung durch die Giftwirkung auf den Organismus (besonders auf die Kreislauforgane, das Nervensystem, die innersekretorischen

Drüsen usw.) bestimmt. Je nachdem, ob die Erkrankung von vornherein leicht oder schwer beginnt, trifft man die Einteilung; doch muß hervorgehoben werden, daß bei mangelnder oder zu spät einsetzender Therapie bezw. Prophylaxe die leichteren Fälle in schwere, toxische übergehen können. Die Membranen sind bei den leichten und mittelschweren Fällen gewöhnlich weiß, fest haftend und undurchsichtig. Das Allgemeinbefinden der Patienten ist dabei gar nicht oder wenig gestört. Die Einteilung „leicht" und „mittelschwer" trifft man neben dem Fehlen schwererer Erscheinungen am besten nach der Ausbreitung der Membranen, die ein Zeichen für die Stärke der Giftproduktion darstellt. Bei den mittelschweren Fällen besteht außerdem häufig ein geringer „foetor ex ore". Die Herztätigkeit ist gewöhnlich gut, der Puls beschleunigt, mehr als nach dem Fieber zu erwarten wäre. Häufig besteht das Gefühl großer Mattigkeit und Abgeschlagenheit. — „Die schweren bezw. malignen Formen charakterisieren sich gewöhnlich durch stürmischen Erkrankungsbeginn mit entweder hoher, kaum erhöhter oder sogar Kollapstemperatur, mit sofortigem schweren Krankheitsgefühl, mit mehr zarter sulziger Membranbildung, charakteristischem fauligem Geruch, mit ödematöser Schwellung des Rachenrings, des Zäpfchens und Gaumens, der Halsdrüsen und mit schwerer Periadenitis. Der Puls ist von vornherein beschleunigt, der Blutdruck niedrig, das Aussehen der Kranken auffallend bleich, wachsartig". *(Böttner)*.

Von diesen schweren Fällen wurden in der Würzburger Klinik neben Seruminjektion mit der neuen Kombinationstherapie im Jahre 1936 24 und im folgenden Jahre 13 Kinder behandelt. Dazu kommen in beiden Jahren zusammen 43 mittelschwere und 25 leichte Fälle, die ebenfalls außer Serum Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin erhielten. Es soll nun auf Grund der Krankengeschichten festgestellt werden, ob die Kombinationstherapie wirklich imstande ist, die Prognose der Diphtherie in wesentlichen Punkten zu bessern. Ich möchte an Hand einer statistischen Uebersicht zunächst auf die schweren toxischen Formen eingehen.

Stat. Tabelle der in den Jahren 1936 und 1937 an schwerer Diphtherie erkrankten und mit Vitamin-C und Rindenhormon behandelten Patienten der Würzburger Kinderklinik

Nr. der Krankengeschichte	Alter und Geschl.	Tag der Serumgabe	Tag der Vit.-Hormgabe	Schädigungen von Herz	Schädigungen von Nervensystem	Nieren [Harnbefund]	Entlassungs-Befund
1936							
203	11 m	3. 4. 5.	3.—5.	Arythmie Extrasystolen	Gaumensegel-parese	leichte Trübung	geheilt nach 11 Wochen
184	8 m	5. u. 6.	5.—9.	Myocarditis	—	Trübung	sehr gebessert nach 7 Wochen
455	2 m.	4. u. 5.	5. u. 9. —14.	geringe Rechts-verbreiterung	—	Album. + Leuko (+)	geheilt nach 6 Wochen
383	10 w.	1. 2. 3.	2.—13.	Arythmie	—	—	gebessert nach 5 Wochen
393	7 m	2. ? 3. 4.	3.—21.	Myocarditis	Gaumensegel-parese	Album. (+) geringe Leuko	geheilt nach 9 Wochen
437	10 m.	4. u. 5.	4.—14.	Arythmie	Gaumensegel-parese	Album. + vereinzelt Leuko und Epith.	geheilt nach 7 Wochen
571	8 m.	4.—7.	7.—21.	Extrasystolen Bradycardie	—	vereirzelt Leuko und Epith.	gebessert nach 5 Wochen
438	13 w.	4. 5. 6.	4.—20.	Galopprythmus	Gaumensegel-Zwerchfellp. (?)	Album. + vereinz. Leukoz.	sehr gebesset nach 8 Wochen
450	10 m.	4. 5. 6.	5.—12.	Myocarditis Sinus-Arythm.	Gaumensegel-parese	Album. + Leuko ++, Epith. ++	geheilt nach 9 Wochen
440	5¾ m.	2. 3. 4.	2.—8.	Myocarditis	—	—	geheilt nach 6 Wochen
453	6 w.	3. 4. 5. 6.	3.—16.	Myocarditis	Gaumensegel-parese	Album. + sehr viele Leuko vereinz. Epith.	geheilt nach 7 Wochen
419	11 m.	5. 6. 7.	5.—23.	Extrasystolen	Gaumensegel-parese, Accomodat. parese	—	geheilt nach 8 Wochen
364	7 w.	1. 2. 3. 4.	2.—16.	Myocarditis Herzverbreiterung	Gaumensegel-parese PSR— Facialisparese lks.	Leuko + Alb. + Epithel. +	geheilt nach 10 Wochen
610	6 m.	4 u. 5.	4. u. 5.	—	—	—	† am 5. Krankheitstag
605	6 m.	11.	11	—	—	—	† am 11. Krankheitstag
235	5 m.	3.	3. u. 4.	Extrasystol. Dilatation	—	—	† am 11. Krankheitstag
227	13½ m.	2. u. 3.	3.—9.	Extrasystol. Arythmie	Gaumensegel-parese PSR—	E +	† am 12. Krankheitstag
224	9 m.	4.	5.	—	—	—	† am 5. Krankheitstag
209	3 m.	2. (?)	9.	—	—	—	† am 9. Krankheitstag
118	5 w.	3.	11.	Myocarditis	PSR-Gaumensegelparese	—	† am 12. Krankheitstag
14	11 m.	2. u. 7.	7.	Myocarditis	—	—	† am 7. Krankheitstag
317	12 m.	14 u. 15.	15.	Galopprhythm.	PSR-Gaumensegel-Zwerchfell-parese	Leuko + Alb. + Epith. +	† am 25. Krankheitstag
385	2½ w.	5. u. 6.	6.	—	—	—	† am 7. Krankheitstag
594	2 w.	2. 3. 4 5.	2. - 6.	—	—	E ++	† am 6. Krankheitstag
1937							
531	7 m	2. 3. 4. 5.	3.—22.	Myocarditis Extrasystol.	Gaumensegel- und Beinparese	Alb. + Leuko ++ Ery (+) Epith. +	gebessert nach 10 Wochen
496	10 w.	4. u. 5.	4.	Myocarditis	Gaumensegel-Beinparese Zwerchfell-beteiligung	Alb. (+) Leuko + Ery (+) Zyl. Epith.	sehr gebessert nach 9 Wochen
26	5 m	3. 4. 5.	3.—21.	—	—	Alb. + Leuko + Ery + Epith. +	geheilt nach 5 Wochen
21	4½ m.	3. 4. 5. 6.	4.—15.	Extrasystol.	?	Alb. + Leuko + Epith. +	gebessert nach 11. Tagen
54	4 w.	3. 4. 6. 7.	4.—10.	Galopprhythm. Dilatation	Gaumensegel-parese	Alb. + Leuko + Ery + Epith. +	(†) Moribund entlassen
538	12 m.	3. 4. 5.	3.—8.	Myocarditis	Gaumensegel-parese	Alb. + Leuko + Ery + Epith. +	† am 13. Krankheitstag
603	7 w.	4.	4.	—	—	—	† am 4. Krankheitstag
233	2½ m.	4. u. 6.	4.—11.	Myocarditis	Gaumensegel-parese	Alb. + Leuko + Ery (+) gr. Zylind.	† am 11. Krankheitstag
180	5 w.	3. 4. 5. 6.	4.—6.	?	Gaumensegel-parese PSR-	Alb. + Leuko (+) Ery (+)	† am 7. Krankheitstag
195	6 m.	6.	6.	—	Gaumensegel-parese	—	† am 7. Krankheitstag
139	1½ w.	7.	7.	—	—	—	† am 8. Krankheitstag
115	9 w.	4. 6. 7.	6. u. 7.	—	—	—	† am 7. Krankheitstag
68	7½ w	2 3. 4.	2.—13.	Myocarditis Extrasystol. Bradycardie	Gaumensegel-Zwerchfell-Parese	Alb. + Leuko + Epith. +	† in der 6. Krankheitswoche

Von den 37 angeführten Fällen sind 14 Mädchen und 23 Knaben an schwerer Diphtherie erkrankt. Die Altersverteilung erstreckt sich von 1 bis 14 Jahren. An der Sterblichkeitsziffer sind alle Altersklassen in gleicher Weise beteiligt. Leider handelt es sich bei den allermeisten Kindern um verschleppte Fälle, d. h. das Serum bezw. das Vitamin-C und Nebennierenrindenhormon konnten erst am 3. bis 5. Krankheitstag gegeben werden. Das bedeutet gerade bei den toxischen Formen, daß meistens schon sehr viele Toxine in den Körper abgeschwemmt sind und sich im Gewebe verankert haben. Gegen die dadurch auftretende Giftschädigung ist das Serum bekanntlich machtlos. So beobachtete *Cecilazcic* an der Mailänder Kinderklinik, daß bei malignen Diphtherien, die in den ersten zwei Krankheitstagen serumbehandelt wurden, nur in 14% der Fälle eine Myocarditis eintrat, während sie bei Patienten, die am 3. bis 4. Tag behandelt wurden, bereits 60%, also mehr als das Vierfache, betrug, um bei noch später behandelten Kindern etwa 95% zu erreichen. Hinsichtlich des Auftretens von Lähmungen stellte er fest, daß in weniger als 50% der Fälle Lähmungen auftreten, wenn in den ersten drei Tagen Serum gespritzt wird, während sie bei späterer Injektion in 100% der Fälle auftreten sollen.

Kann nun die Kombinationstherapie diese Komplikationen vermeiden oder ihre Zahl wenigstens herabsetzen? Von den 37 Kindern kamen 20 ad exitum. Bringt man diese Zahl in Vergleich zur Sterblichkeitsziffer anderer Jahre, in denen die zusätzliche Therapie nicht angewandt wurde — ich verglich sie mit den Letalitätsziffern der Jahre 1929 bis 1938 —, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die Letalität verhältnismäßig hoch ist und durch die Zusatztherapie wohl kaum beeinflußt wird; doch ist es schwer, Vergleiche mit anderen Jahren voll auszuwerten, da gerade bei der Diphtherie der Genius epidemicus von Jahr zu Jahr verschieden sein kann.

Bei 20 Kindern setzte die Therapie am 3. bis 4. Tage ein. 10 von ihnen konnten nicht mehr am Leben erhalten werden. Aus den Krankengeschichten geht keine Besserung des Allgemeinbefindens durch oder nach den Injektionen mit Vitaminhormon hervor, wie sie z. B. *Bernhardt* oder Hans *Messer* beobachtet haben. Der Blutdruck zeigte im Verlauf der Behandlung keine Beeinflußbarkeit durch die Kombinationsbehandlung. Der Tod trat fast immer durch Kreislaufkollaps ein. Von den 10 Kindern, die am Leben erhalten werden konnten, zeigten 9 Komplikationen, und zwar 3 Zeichen einer Myocardschädigung und 6 außer dieser Paresen des Gaumensegels oder in 2 Fällen sogar des Zwerchfells. Ein einziger Fall zeigte außer einer Nierenbeteiligung keine Kom-

plikation. Die angeführten Prozentzahlen *Cecilazics* sind also bei weitem überschritten.

Nach dem 4. Tag traten 7 Patienten in die Klinik ein und wurden sogleich mit Serum und Vitaminhormon behandelt. Trotzdem kamen 5 von ihnen ad exitum, 1 zeigte eine Myocardschädigung und der Letzte außerdem eine Gaumensegel- und Accomodationsparese.

Am 1. oder 2. Krankheitstag konnten 10 Patienten behandelt werden. Davon starben 5. Jedoch muß festgestellt werden, daß bei 2 Kranken die Kombinationstherapie erst mehrere Tage nach der Seruminjektion erfolgte. Von den 5 übrigen zeigten 2 Zeichen einer Myocardschädigung, 3 ausserdem Lähmungserscheinungen. Bei Fall 364 trat sogar eine linksseitige Facialisparese, die sehr selten vorkommt, auf. Gerade auf diesen Patienten möchte ich im Hinblick auf meine statistischen Untersuchungen etwas näher eingehen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Fällen, wo man die Dosierung von C-Vitamin und Nebennierenhormon nach der angegebenen Weise vornahm, gab man hier von Anfang an außer 16 000 Anti-Einheiten Serum größere Dosen von Vitamin-Hormon, und zwar am 2. Krankheitstag 2 ccm Iliren per injectionem und dazu 2 Pillen per oral, ebenso 2 ccm Cebion und dazu 4 Tabletten. Vom 3. bis 16. Tag steigerte man diese Menge auf 2 mal 2 ccm Iliren und 6 Pillen und 2 mal 2 ccm Cebion und 12 Tabletten. Trotzdem kam es zu Früh- und Spätschädigungen des Herzmuskels und einer Dilatation nach links. In der 6. Krankheitswoche kam es zu einer Gaumensegelparese, außerdem beobachtete man ein Erlöschen der Patellarsehnenreflexe. Dazu trat in der 8. Woche die schon erwähnte linksseitige Facialisparese, die sich in einer Asymmetrie des Gesichts beim Oeffnen des Mundes und einer Verziehung des Mundwinkels nach rechts zeigte. Nach 10-wöchentlichem Klinikaufenthalt konnte das 7-jährige Mädchen als „fast geheilt" entlassen werden. Die Erscheinungen waren weitgehend zurückgegangen.

Wie aus den Entlassungsberichten hervorgeht, bildeten sich auch bei den anderen Patienten die Schädigungen an Herzmuskel und Nervensystem und an den Nieren meist weitgehend zurück, mochte es sich nun um eine einfache Arythmie oder schwere Störungen gehandelt haben. Die Entstehung dieser Schäden, die zu starken Störungen des Allgemeinbefindens führten und den Exitus herbeileiten können, konnte auch durch die Kombinationsbehandlung mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin-C nicht verhütet werden, sodaß der Kreislauf in den meisten Fällen durch Herz- und Kreislaufmittel gestützt werden mußte.

Der Ansicht *Bartelts*, daß die toxische Diphtherie und die Nephrose bei Diphtherie gewöhnlich Hand in Hand gehen, muß man auf Grund der vorstehenden Tabelle beistimmen. In den allermeisten Fällen zeigten sich schon in den ersten Tagen oder wenig später Zeichen einer Nierenschädigung. Auch auf diese scheint die Kombinationsbehandlung keinen Einfluß zu haben. Trotz der durchgeführten Therapie kam es zum Ausbruch einer mehr oder weniger starken Nierenschädigung oder zeigte sich in einigen Fällen sogar eine Verschlechterung des Harnbefundes. Nephrotische Anzeichen jedoch blieben nie zurück.

Wenn wir nun unsere Erkenntnisse über die Behandlung der malignen Diphtherie mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin-C, die wir auf Grund der Statistik über die Jahre 1936 und 1937 gewonnen haben, zusammenfassen, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß die Kombinationstherapie wenigstens in ihrer jetzigen Form nicht im Stande zu sein scheint, die Prognose der schweren Diphtherie wesentlich zu bessern. Die Letalitätsziffer kann durch sie anscheinend nicht herabgedrückt werden. Herzschädigungen, wie wir sie heute auch schon in den frühen und leichtesten Fällen ohne Schwierigkeit und große Beanspruchung des Patienten mit dem Elektrocardiogramm registrieren können, und Lähmungserscheinungen treten trotzdem auf, Ich möchte dabei nochmals auf Fall 364 hinweisen. Das Allgemeinbefinden zeigt keine wesentliche Besserung. Ob der Tod um einige Tage hinausgezögert werden kann, wie z. B. *Bamberger* und seine Mitarbeiter berichten, ist aus der Statistik nicht zu entnehmen und überhaupt schwer zu beurteilen, da wir nie genau die Reserven und Abwehrkräfte einschätzen können, die der Organismus in seinem Endkampf ins Feld zu führen vermag. Eine Erleichterung des Todes, wie sie ebenfalls *Bamberger* und *Wendt* infolge der Kombinationsbehandlung zu sehen glaubten, konnte bei dem beobachteten Patienten auch nicht festgestellt werden. Den günstigen Einfluß der Kombinationsbehandlung auf die Besserung oder Verhütung der hämorrhagischen Diathese, den *Dieckhoff u. a.* nur dem einen Faktor, nämlich dem Vitamin-C, zuschreiben, glaube ich auch bei den angeführten Fällen bejahen zu können, da es nur bei einer geringen Anzahl von Patienten zu leichtem Nasenbluten oder geringfügigen Schleimhautblutungen kam.

Daß ferner eine Schädigung der Nebennieren, besonders der Nebennierenrinde ,wie sie viele Forscher beschrieben haben, durch die Kombinationsbehandlung verhütet werden kann, geht aus mehreren Sektionsberichten der ad exitum gekommenen Diphtheriekranken hervor. Vielleicht ist das ein Zeichen dafür, daß die Nebenniere durch die Zufuhr von Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin in ihrem Abwehrkampf entlastet wird und es infolge-

dessen vermag, sich selbst vor Schädigungen zu schützen. Daß sie aber auch jetzt nicht in intaktem Zustande vermag, die ihr zugeschriebenen Aufgaben zu erfüllen und den Status des darniederliegenden Organismus zu heben, spricht wohl dafür, daß außer ihr noch andere Organe für das Erscheinungsbild der „Nebennierenin suffizienz bei Diphtherie" verantwortlich zu machen sind.

Auch bei mittelschweren und leichten Diphtherieerkrankungen, die ich statistisch erfasste, wurde in denselben Jahren an der Würzburger Kinderklinik der therapeutische Versuch mit Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin unternommen. Von 43 Patienten, die an mittelschwerer Diphtherie erkrankt waren, zeigten 12 Komplikationen in Form von leichten Herz- oder Nervenschädigungen, die vorübergehend zu Paresen führten. Die übrigen 31 zeigten komplikationslosen Verlauf. Eine Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Serum- bezw. Vitaminhormongabe ließ sich dabei nicht feststellen.

Vergleichen wir diese Zahlen mit der Zahl der Patienten, die bei mittelschwerer Diphtherie nur serumbehandelt wurden, so finden wir hier bei 34 Fällen 8 Komplikationen, das sind 23,5% gegenüber 27,9% Komplikationen bei zusätzlicher Behandlung. Diese Zahlen zeigen uns, daß wir auch bei mittelschwerer Diphtherie von der Kombinationstherapie in ihrer jetzigen Form kaum etwas erwarten können.

Schließlich stellte ich auch noch die leichten Fälle der Jahre 1936 und 1937 mit oder ohne Zusatzbehandlung vergleichend gegenüber. Mit Vitaminhormon wurden behandelt 25 Kinder. Unter ihnen zeigte sich bei einem eine Myocardschädigung, bei einem ein Erlöschen der Patellarsehnenreflexe. Bei nur serumbehandelten 45 Patienten bestand bei einem im Elektrocardiogramm, das jedoch in den meisten Fällen nicht angelegt wurde, Verdacht auf Myocardscshädigung, weil die Ueberleitungszeit an der Grenze der Norm war.

Fassen wir nochmals mittelschwere und leichte Fälle zusammen, so kommen wir auch hier zu dem Ergebnis, daß die Kombinationstherapie mit Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin keine besseren Erfolge zeitigt als die alleinige Serumtherapie. Sie vermag ebensowenig wie letztere das einmal verankerte Gift unschädlich zu machen und kann also die Schäden, denen gegenüber die Serumtherapie sich wirkungslos erwies ebensowenig verhindern. Während eine einmalige Serumgabe genügt, natürlich in entsprechender Dosis, um dem noch nicht verankerten Gift zu begegnen, besteht bei der Kombinationstherapie zu ihrem Nachteil die Notwendigkeit, tagelang die Injektion zu wiederholen. Sie

hat den einen sicheren Vorteil, daß sie vermöge des Vitamins-C die Blutungsbereitschaft, die bei der alleinigen Serumtherapie häufig in Erscheinung tritt, zu unterdrücken imstande ist, vermag iedoch in keiner Weise das *Behring*'sche Heilserum zu verdrängen oder auch nur seine Wirkung zu steigern. Daß die Nebennieren-insuffizienz bei der malignen Diphtherie das schwere Krankheits-bild mitbedingen kann, aber keineswegs allein dazu führt — es versagen ja auch noch gleichzeitig andere lebenswichtige Organe — steht außer Frage. Und doch ist es mit der Kombinationstherapie in ihrer jetzigen Form nicht möglich, die Prognose zu bessern. Es wäre wünschenswert, wenn es Forschern und Klinikern bald gelänge, noch weiter in das Gebiet der Hormone Einblick zu bekommen. Dann wäre es vielleicht möglich, mit einer polyglandulären Hormonbehandlung den Organismus zu seiner vollen Abwehrkraft zu veranlassen und so endlich außer anderen schweren Krankheiten auch der schweren Diphtherie, welcher der Arzt jetzt noch häufig machtlos gegenübersteht, wirksam zu begegnen.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor *Dr. Rietschel* für die freundliche Ueberlassung des Themas und die gütigen Ratschläge bei der Durchführung, meinen besten Dank auszusprechen.

Schrifttum

Aicham und *Bock:* Zur Beeinflussung der experimentellen Diphtherie durch Vitamin-C und Nebennierenrindenextrakt. Mschr. f. Kinderheilkunde. 1936.

Bamberger und *Wendt:* Ueber Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin-C. Klin. Wschr. 1935, I.

Bartelt: Die prognostische Bedeutung der Nierenmitbeteiligung bei der Rachendiphtherie. Kinderärztl. Praxis, 1935.

Bernhardt: Ueber die Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin-C Dtsch. med. Wschr. 1936, II.

Böttner: Klinische, insbesondere therapeutische Erfahrungen während der Königsberger Diphtherieepidemie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Dtsch. med. Wschr. 1935, I.

Dieckhoff: Stoffwechselveränderungen bei Diphtherie und ihre Beeinflussung durch Nebennierenrindenhormon und C-Vitamin. Dtsch. med. Wschr. 1939, II.

Dieckhoff: Zur Behandlung der toxischen Diphtherie mit C-Vitamin und Nebennierenrindenhormon. Klin. Wschr. 1938 II.

Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 52.

Frank, A.: Vitamine. Mschr. f. Kinderheilk. 1937.

Gagyi, v.: Ueber die bakterizide und antitoxische Wirkung des Vitamins C. Klin. Wschr., 1936, I.

Hamburger, F.: Die Diphtherie.

Herbrandt: Die funktionelle und therapeutische Bedeutung des Nebennierenrindenhormons. Dtsch. med. Wschr. 1936, II.

Messer: Beitrag zur Nebennierenrindentherapie bei Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 1936, II.

Otto: Behandlung der Diphtherie mit Ascorbinsäure. Klin. Wschr. 1936, II.

Otto: Ueber die Wirksamkeit von Nebennierenrinde und Ascorbinsäure bei maligner Diphtherie. Klin. Wschr. 1938, II.

Pertnitz: Inaug. Dissertation. Die Diphtherie-Erkrankungen an der Würzburger Kinderkl. 1929—1938. Würzburg 1940.

Stepp, Kühnau, Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.

Thaddea: Nebennierenfunktion unter klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten. Dtsch. med. Wschr. 1936, II.

Thaddea: Infekt und Nebennierenrinde. Klin. Wschr. 1935, II.

Thaddea: Klinische Erscheinungen bei Nebenniereninsuffizienz. Klin. Wochenschrift.

Lebenslauf

Als Sohn des Bäckermeisters Hubert Körner und seiner Ehefrau Maria, geb. Weber, wurde ich am 21. Oktober 1913 zu Bigge im Sauerland geboren. Nach 8 jährigem Besuch der Volksschule besuchte ich das Gymnasium Theodorianum zu Paderborn, wo ich nach 7 Jahren im März 1935 meine Reifeprüfung bestand. Im gleichen Jahr genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht, um mich sodann dem Studium der Medizin zu widmen. Ich studierte an den Universitäten Würzburg, Kiel und Jena. Mein Physikum bestand ich nach 5 Semestern an der Universität Würzburg und legte auch hier im April 1940 mein medizinisches Staatsexamen ab. Während der Sommerferien des Jahres 1938 wurde ich zur kurzfristigen Ausbildung zum E. J. R./95 Hildburghausen/Thür. eingezogen. In Kürze werde ich zu weiterem Heeresdienst einberufen.

Würzburg, im Juni 1940.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, auch keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die darin angeführte Literatur benützt habe.

Würzburg, im Juni 1940

Heinz Körner